

悪性リンパ腫症例における帯状疱疹合併例の検討

著者	高橋 直樹, 新津 望, 田苗 健, 萩原 由貴, 郡 美佳, 別所 正美
雑誌名	埼玉医科大学雑誌
巻	37
号	2
ページ	93-101
発行年	2011-03-31
URL	http://id.nii.ac.jp/1386/00000512/

原 著

悪性リンパ腫症例における帯状疱疹合併例の検討

高橋 直樹^{1)*}, 新津 望¹⁾, 田苗 健¹⁾,
萩原 由貴¹⁾, 郡 美佳¹⁾, 別所 正美^{1,2)}

1) 埼玉医科大学 国際医療センター 造血器腫瘍科

2) 埼玉医科大学 医学部 血液内科

Examination of Varicella-zoster virus infection in patients with malignant lymphoma

Naoki Takahashi^{1)*}, Nozomi Niitsu¹⁾, Ken Tanae¹⁾, Yuki Hagiwara¹⁾, Mika Kohri¹⁾, and Masami Bessho^{1,2)}

¹⁾Department of Hematology, Comprehensive Cancer Center, International Medical Center, Saitama Medical University

²⁾Department of Hematology, Saitama Medical University

1397-1, Yamane, Hidaka, Saitama 350-1298, Japan

Varicella-zoster virus (VZV) infection is a common complication of cancer, which is particularly high for patients with hematological malignancies. However, little data has been reported on VZV infection about its frequency of onset and risk factors during chemotherapy for malignant lymphoma. Here, we wish to report a retrospective analysis of complications of VZV infection in patients with malignant lymphoma after their first chemotherapy treatment at our department. Out of 188 patients, 23 cases (12.2%) developed complications of VZV infection. In non-Hodgkin lymphoma (NHL), VZV infection was found in 18 patients out of 173 (8.4%), whereas in Hodgkin lymphoma (HL) it was found in 5 patients out of 16 (35.3%). Although in all cases, response to the treatment showed improvements, postherpetic neuralgia was found in 5 patients. According to univariate analysis, gender (female, $P=0.0261$), histology (HL, $P=0.0152$), duration of steroids administration (≥ 61 days, $P=0.0075$) were considered as significant factors relating to the risk factors of VZV infection. In conclusion, these findings suggested that initiating prophylactic oral administration from the start of chemotherapy with patients with higher risk for VZV infection requires examination.

J Saitama Medical University 2011; 37: 93-101

(Received May 6, 2010 / Accepted September 26, 2010)

緒 言

近年B細胞性リンパ腫の治療成績は、rituximab導入により以前と比較して向上している。その反面化学療法後の免疫不全に伴うウイルス感染症の合併は、しばしば難治性となり、患者のquality of life (QOL)の低下につながり、大きな問題となっている。特に

varicella-zoster virus (VZV) 感染症は帯状疱疹後神経痛 (post-herpetic neuralgia, PHN) や2次的な感染症などを合併し、患者のQOLを著しく低下させる。VZV感染症は、皮膚の神経支配に局限した発症が一般的であるが、化学療法により免疫不全が遷延し、皮疹、水疱が全身に広がる汎発型や内臓播種型などの重症例の報告も認められる。

造血器悪性腫瘍治療中のVZV感染症について、本邦では造血幹細胞移植後の報告^{1,2)}は、見られるものの、悪性リンパ腫化学療法後のVZV感染症の発症頻度や危険因子等についての報告³⁾は比較的少ない。また当科の経験で、以前よりホジキンリンパ腫のBEACOPP療

* 著者：埼玉医科大学 国際医療センター 造血器腫瘍科

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

Tel:042-984-4484 Fax:042-984-0216

E-mail:ntakashi@saitama-med.ac.jp

[平成22年5月6日受付 / 平成22年9月26日受理]

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

法が, 他の治療レジメンに比較してVZV感染症の合併頻度が高い傾向にあり, この原因究明と悪性リンパ腫全体のVZV感染症の発症状況を詳細に検討する必要があると考えられた.

今回我々は, 当科における悪性リンパ腫の初回化学療法中あるいは化学療法後にVZV感染症を合併した症例について検討した.

対象と方法

対象は, 2007年4月から2009年12月までに埼玉医

大国際医療センター造血器腫瘍科を受診し, 化学療法を行った初発悪性リンパ腫のうち解析が可能であった188例を後方視的に解析した. 全症例の患者背景をTable 1に示す.

年齢は, 17歳~91歳(中央値65歳), 性別は, 男性106例, 女性82例, 病理組織分類は, 非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 172例, ホジキンリンパ腫(Hodgkin lymphoma, HL) 16例であった. NHLの病型は, び慢性大細胞型リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 115例, 濾胞

Table 1. Patient characteristics (n = 188)

Age (median)		17~91 (65)
Sex (male/female)		106/82
Histology	NHL	172
	Indolent	28
	(FL 23, NMZL 4, LPL 1)	
	Aggressive	144
	(DLBCL 115, MCL 8, PTCL 7, ENKL 5, AITL 3, LBL 2, ALCL 2, CTCL 1, ETL 1)	
Stage	HL	16
	(NS 9, MC 4, LP 2, LD 1)	
	I	18
	II	45
	III	18
Chemotherapy	IV	107
	CHOP	12
	R-CHOP	112
	CyclOBEAP	8
	CyclOBEAP-R	31
	R-HyperCVAD/MA	4
	ABVD	5
	BEACOPP	11
	Others	5

NHL, non-Hodgkin lymphoma; HL, Hodgkin lymphoma; FL, follicular lymphoma; NMZL, nodal marginal zone B-cell lymphoma; LPL, lymphoplasmacytic lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; PTCL, peripheral T-cell lymphoma; ENKL, extranodal NK/T cell lymphoma; AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma; B-LBL, B lymphoblastic lymphoma; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; CTCL, cutaneous T cell lymphoma; ETL, enteropathy-associated T-cell lymphoma; NS, nodular sclerosis; MC, mixed cellularity; LR, lymphocyte-rich; LD, lymphocyte-depleted; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone; CyclOBEAP, cyclophosphamide, vincristine, bleomycin, etoposide, doxorubicin, and prednisolone; CyclOBEAP-R, cyclophosphamide, vincristine, bleomycin, etoposide, doxorubicin, prednisolone, and rituximab; R-HyperCVAD/MA, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone, methotrexate, and cytarabine; ABVD, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; BEACOPP, bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisolone

性リンパ腫 (follicular lymphoma, FL) 23 例, マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma, MCL) 8 例, 末梢性T細胞性リンパ腫 (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) 7 例, 節外性NK/T細胞性リンパ腫 (extranodal NK/T cell lymphoma, ENKL) 5 例, 節性濾胞辺縁帯由来B細胞性リンパ腫 (nodal marginal zone B-cell lymphoma, NMZL) 4 例, 血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL) 3 例, B細胞性リンパ芽球性リンパ腫 (B lymphoblastic lymphoma, B-LBL) 2 例, 未分化大細胞型リンパ腫 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL) 2 例, リンパ形質細胞性リンパ腫 (lymphoplasmacytic lymphoma, LPL) 1 例, 腸管症型T細胞性リンパ腫 (enteropathy-associated T-cell lymphoma, ETL) 1 例, 皮膚原発T細胞性リンパ腫 (cutaneous T cell lymphoma, CTCL) 1 例であった。HLの病型は, 結節硬化型 (nodular sclerosis, NS) 9 例, 混合細胞型 (mixed cellularity, MC) 4 例, リンパ球豊富型 (lymphocyte-rich, LR) 2 例, リンパ球減少型 (lymphocyte-depleted, LD) 1 例であった。

治療選択基準は, 非ホジキンリンパ腫について, indolentリンパ腫 (FL, NMZL, LPL) の限局期 (臨床病期 I, II) は, 放射線局所照射を行い, 進展期 (臨床病期 III, IV) は, (R)-CHOP 6~8コースを行った。aggressiveリンパ腫 (DLBCL, PTCL, AITL, ALCL, ETL 等) について, 限局期 (臨床病期 I) は (R)-CHOP 3コースおよび放射線局所照射を行い, 進展期 (臨床病期 II 以上) は, 年齢70歳未満, 国際的予後指標 (international prognostic index, IPI) が低リスクの場合は, (R)-CHOP 6~8コース, 年齢70歳未満, IPIが低中リスク以上の場合は, CycloBEAP- (R), 年齢70歳以上は (R)-CHOP 6~8コースを行った。BL, LBL, MCLは, 年齢70歳未満は, R-Hyper CVAD/MA 3~4コース, 年齢70歳以上は, (R)-CHOP 6~8コースを行った。ENKLは, DEVIC 6コースまたはCHOP 6~8コースを行った。Rituximab (R) は, CD20陽性のB細胞性リンパ腫のみに使用した。

ホジキンリンパ腫について, 臨床病期 I, II AはABVD 6~8コース, 臨床病期 II B以上は, BEACOPP 6~8コースを行った。各治療レジメンをTable2に示す。

VZV感染症の診断は, 特徴的な皮膚所見と臨床症状によって行い, 疑わしい症例は局所のウイルス分離あるいはVZV抗体検査によって行った。また発症パターンにより, デルマトームに一致した特徴的な皮膚所見を呈するものを限局型, デルマトームに一致せずに拡大するものを汎発型に分類した。PHNは, VZV感染症の診断後1ヵ月以上疼痛が持続する場合に診断した。悪性リンパ腫診断時に, 治療中の糖尿病, 虚血性心疾患, 脳血管障害, 慢性腎不全, 慢性肝炎, 慢性呼吸不全, 重複癌などの併存疾患を認める場合を合併症ありとした。VZV感染症に対する予防内服は特に行わ

なかった。

統計学的解析方法は, 2群間の比較には χ^2 検定, Fisher検定を用い, $P < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

1. VZV感染症合併例の患者背景

VZV感染症合併例の患者背景をTable3に示す。

悪性リンパ腫188例中23例 (12.2%)にVZV感染症を合併した。年齢は, 28~82歳 (中央値63歳), 性別は, 男性8例, 女性15例, 病理組織分類は, NHL 18例, HL 5例であった。NHLの病型は, DLBCL 10例, FL 3例, MCL 1例, NMZL 1例, ENKL 1例, PTCL 1例, CTCL 1例であり, HLの病型は, NS 2例, MC 2例, LR 1例であった。発症時期は, 化学療法中が13例, 化学療法後が10例であった。臨床病期は, IV期が17例 (73.9%)認められた。

VZV感染症の発症パターンは, 限局型が20例 (87.0%)で, 神経支配領域は, 三叉神経領域2例 (10.0%), 頸髄領域3例 (15.0%), 胸髄領域6例 (30.0%), 腰髄領域7例 (35.0%), 仙髄領域2例 (10.0%)であった。汎発型は3例 (13.0%)に認められた。内臓播種型は認められなかった。

2. 化学療法別の発症頻度

化学療法別のVZV感染症の発症頻度は, BEACOPP⁴⁾ 11例中5例 (45.4%), CycloBEAP⁵⁾ 8例中1例 (12.5%), R-CHOP 112例中13例 (11.6%), CHOP 12例中1例 (8.3%), CycloBEAP-R⁶⁾ 31例中2例 (6.5%)であった。

Rituximab 併用別のVZV感染症の発症頻度は, 併用有り 147例中15例 (10.7%), 併用無し 41例中8例 (19.5%)であった。

3. VZV感染症の治療, 転帰

治療はacyclovir (ACV) 750 mg/日点滴静注 15例 (65.2%), ACV 4,000 mg/日内服 4例 (17.4%), valacyclovir (VACV) 3,000 mg/日内服 3例 (13.0%), 局所療法のみ 1例 (4.3%)であった。

治療効果は, 全例に皮疹, 水疱の改善が見られたが, PHNを6例 (26.1%), 運動神経障害を2例 (8.7%)に認めた。

4. VZV感染症発症に関連する因子

年齢 (60歳未満, 60歳以上), 性別, 病理組織分類 (HL, NHL), 病理亜型 (HL, NHLの各病型), 臨床病期 (I・II期, III・IV期), 節性, 合併症, 診断時のI gG (800 mg/dl未満, 800 mg/dl以上), rituximabの併用, 化学療法レジメン, ステロイド剤の投与期間 (0~30日, 31~60日, 61日以上), ステロイド剤の総投与量 (3,000 mg未満, 3,000 mg以上)とVZV感染症発症との関連についての単変量解析結果をTable4に示す。

統計学的に有意差が見られた因子は, 性別 (女性,

Table2. Chemotherapy regimens

Drug	Dose (mg/m ²)	Route	Days
ABVD, total 6-8 courses, every 28 days			
Doxorubicin	25	DIV	1,15
Bleomycin	10	DIV	1,15
Vinblastin	6	IV	1,15
Dacarbazine	375	DIV	1,15
BEACOPP, total 6-8 courses, every 21 days			
Bleomycin	10	DIV	8
Etoposide	100	DIV	1-3
Doxorubicin	25	DIV	1
Cyclophosphamide	650	DIV	1
Vincristine	1.4	IV	8
Procarbazine	100	PO	1-7
Prednisolone	40	PO	1-14
(R)-CHOP, total 6-8 courses, every 21 days			
Rituximab	375	DIV	1
Cyclophosphamide	750	DIV	2
Doxorubicin	50	DIV	2
Vincristine	1.4	IV	2
Prednisolone	100mg/body	PO	2-6
(Age ≥ 70, 40)			
CycLOBEAP-(R) (Age ≤ 60)			
Cyclophosphamide	1000	DIV	1,15,29,43,57,71
Vincristine	1.4	IV	8,22,36,50,64,78
Bleomycin	10	DIV	8,36,64
Etoposide	100	DIV	15-18,43-46,71-74
Doxorubicin	50	DIV	1,29,57
Prednisolone	40	PO	1-14,29-42,57-70
Rituximab	375	DIV	14,28,42,56,70,84,96,112
CycLOBEAP-(R) (Age 61-69)			
Cyclophosphamide	800	DIV	1,15,29,43,57,71
Vincristine	1.0	IV	8,22,36,50,64,78
Bleomycin	10	DIV	8,36,64
Etoposide	100	DIV	15-17,43-45,71-73
Doxorubicin	40	DIV	1,29,57
Prednisolone	40	PO	1-14,29-41,57-70
Rituximab	375	DIV	14,28,42,56,70,84
R-Hyper CVAD/MA (course A→course B total 4 courses, every 21 days)			
R-Hyper CVAD (course A)			
Rituximab	375	DIV	1
Cyclophosphamide	300	DIV	2-4
(every 12 hours)			
Vincristine	2mg/body	IV	5, 12
Doxorubicin	50	DIV	5
Dexamethasone	33mg/body	DIV	2-5,12-15
R-MA (course B)			
Rituximab	375	DIV	1
Methotrexate	200	DIV	2
Methotrexate	800	24hrsIV	2
Cytarabine	2,000	DIV	3-4
(every 12 hours)			

DIV, intravenous injection by drip; IV, intravenously; PO, by mouth

$P = 0.0261$), 病理組織分類 (HL, $P = 0.0152$), ステロイド剤の投与期間 (61 日以上, $P < 0.001$) であり, 化学療法レジメン (BEACOPP, $P = 0.0509$) に有意な傾向を認めた. Rituximab 使用の有無は明らかな統計学的有意差は認められなかった.

考 察

一般人口における帯状疱疹の発生率は, 大規模疫学調査により, 人口 1,000 人あたり年間 4.15 人と報告されている⁷⁾. 悪性腫瘍患者に VZV 感染症を合併する比率は高いことが以前より言われているが, 悪性リンパ腫例における VZV 感染症の発症頻度は, 以前の報告では, 7~9%と報告⁸⁾されている. 最近の rituximab 併用化学療法での合併頻度は 8.3%³⁾, 9.4%⁹⁾との報告があり, 発症頻度は rituximab 導入前後で特に変化は見られないと考えられる. しかし以前は造血幹細胞移植例が中心であった内臓播種型が rituximab 併用化学療法でも報告¹⁰⁾されており, 免疫不全の遷延により難治例, 重症例は増加しているものと考えられる. 当科の VZV 感染症の発生頻度は, 188 例中 23 例 (12.2%) であり, 既に報告されている発症頻度と比較して, やや高い傾向にあった. また発症部位は, 一般人口においては, 胸髄部発症例が全体の 50.8%との報告¹¹⁾があるが, 我々の症例では, 発症部位が多岐に渡る傾向にあった.

VZV 感染症発症の危険因子としては, 単変量解析で性別 (女性, $P = 0.0261$), 病理組織分類 (HL, $P = 0.0152$), ステロイド剤の投与期間 (61 日以上, $P < 0.001$) が有意と考えられ, 多剤化学療法レジメン (BEACOPP, $P = 0.0509$) に有意な傾向を認めた. 性別 (女性) については, 一般人口での疫学調査でも女性は男性よりも 25% 発症率が高いと報告されている⁷⁾が, この理由については明らかにされていない.

今回ステロイド剤併用レジメンである BEACOPP を行った HL の 11 例中 5 例 (45.4%) に VZV 感染症の合併が見られた. BEACOPP は 7 薬剤の多剤併用化学療法に加え, prednisolone (PSL) の投与期間が各コース 14 日間であり, 6~8 コース治療を行うとステロイド剤の投与期間が 84~112 日間となり, 他のレジメンのステロイド剤投与期間 ((R)-CHOP 30~40 日間, CycloBEAP-(R) 42 日間, R-HyperCVAD/MA 32 日間, ABVD 投与無し) と比較して有意に長い. また各レジメンのステロイド剤の平均総投与量は, PSL 換算で BEACOPP 5199 mg, (R)-CHOP 2,489 mg, CycloBEAP-(R) 2,477 mg, R-HyperCVAD/MA 8,966 mg, ABVD 投与無しであり, 治療強度を doxorubicin の dose intensity¹²⁾ で比較すると, BEACOPP 8.3 mg/m²/週, (R)-CHOP 16.7 mg/m²/週, CycloBEAP-(R) 25 mg/m²/週, R-HyperCVAD/MA 16.7 mg/m²/週, ABVD 12.5 mg/m²/週であった. BEACOPP は他のレジメンと比較してステロイド剤の投与期間が長く, 総投与量は多いものの, 治療強度は高

くないと考えられ, 治療強度よりもステロイド剤の投与が感染症発症に関連している可能性が示唆された.

ステロイド剤の投与は, 以前より VZV 感染症の頻度, 重症度共に増加する報告^{13,14)}がある. ステロイド剤の投与量, 投与期間と感染症の発症について, 一般細菌の感染症は発症当月のステロイド剤の総投与量が重要で, その前数カ月の投与量は影響しないが, 真菌, 結核菌, ウイルス感染症は, ステロイド剤の長期投与が関連しているとの報告¹⁵⁾がある. 今回の検討では, ステロイド剤の総投与量が最も多い R-HyperCVAD/MA で発症例が見られなかったことを考えると, 総投与量よりも投与期間が長いことがより VZV 感染症発症に関連している可能性が示唆された.

今回ホジキンリンパ腫で BEACOPP を選択した 11 例の患者背景は, 年齢は 19~67 歳 (中央値 31 歳), 男性 4 例, 女性 7 例, 組織型は, NS 6 例, MC 2 例, LP 1 例, LD 1 例であり, VZV 感染症合併例は, 男性 1 例, 女性 4 例, 組織型は, NS 2 例, MC 2 例, LP 1 例であった. 一方 ABVD を選択した症例の患者背景は, 18~51 歳 (中央値 31 歳), 男性 3 例, 女性 2 例, NS 3 例, MC 1 例, LP 1 例であり, VZV 感染合併例は見られなかった. BEACOPP を選択した例で女性が多い傾向にあるが, その他に明らかな差異は認められなかった.

Federico らは, BEACOPP の grade 3/4 の感染症の合併頻度は, 14% であり, ABVD (2%), CEC (4%) と比較して高率であったと報告している¹⁶⁾. また BEACOPP の doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide の投与量を増量した高容量 BEACOPP は, grade 3/4 の感染症の合併頻度は 22% であり, COPP/ABVD (3%), BEACOPP (16%) と比較して高率であったと報告されている¹⁷⁾.

一般に悪性リンパ腫の多剤併用化学療法において VZV 感染症は, rituximab + purine analogue など液性免疫を低下させる薬剤が併用された場合に頻度が増加する報告¹⁸⁾があるが, BEACOPP により VZV 感染症の発症頻度が増加する報告は以前には見られないため, 今後症例の蓄積によりさらに発症との関連を検討する必要がある.

Rituximab 併用化学療法は, 経過中に免疫グロブリンの低下が観察され, ウイルスの再活性化が生じることが知られており, 特に B 型肝炎ウイルスの再活性化は大きな問題となっている¹⁹⁾. 今回の検討では, rituximab 併用化学療法での VZV 感染症の明らかな頻度の増加は見られなかった. Cabanillas らは, rituximab 併用化学療法後の non-neutropenic infection について検討しているが, rituximab + fludarabine が rituximab + 他の化学療法と比較して有意に発症頻度が増加すると報告している²⁰⁾. また Askoy らは, rituximab を維持療法に使用したランダム化比較試験の VZV 感染症を含む感染症の発生率をメタアナリシス解析で検討しているが, 感染症の発生率は, rituximab

維持療法群で8.1%, 経過観察群で3.9% ($P = 0.004$), であり, 特にfludarabineを前治療で使用している例は感染症の発生率が高かったと報告している¹⁸⁾. Rituximab単独あるいはCHOPとの併用では, 感染症の発生率は増加しないものの, purine analogueなどのさらに液性免疫を低下させる薬剤が加わることによって感染症の発症率が増加することが示唆された.

また合併症については, PHNを23例中6例(26.1%)に認めた. VZV感染症後のPHNの合併は, 高齢者に

多く, 発生率は12.4%との報告がある²¹⁾. 当科のPHNの発生率は, 報告された頻度と比較して, 高い傾向にあった. この原因については, bortezomibを使用した骨髄腫例ではPHNの発症率が高まる報告²²⁾があり, 悪性リンパ腫例でもvincristineを使用し, 軸索障害を起こしているところにVZV感染症が加わり, さらにPHNを発症し易くなっている可能性が示唆された.

VZV感染症に対する予防内服は, 造血幹細胞移植例の報告で, 長期的なACVの予防投与を行い, VZVの再

Table3. Patient characteristics who developed VZV infection (n = 23)

Age (median)		28~82 (63)
Sex (male/female)		8/15
Histology	NHL	18
	Indolent (FL 3, NMZL 1)	4
	Aggressive (DLBCL 10, MCL 1, ENKL 1, PTCL 1, CTCL 1)	14
	HL (NS 2, MC 2, LR 1)	5
Stage	I	3
	II	2
	III	2
	IV	16
Onset	During chemotherapy	13
	Post chemotherapy	10
Clinical presentations		
	Localized	20
	Trigeminal	2
	Cervical	3
	Thoracic	6
	Lumber	7
	Sacral	2
	Disseminated	3
	Visceral	0
Chemotherapy	CHOP	1
	R-CHOP	13
	CyclOBEAP	1
	CyclOBEAP-R	2
	BEACOPP	5
	Others	1
Treatment	Intravenous ACV	15
	Oral ACV	4
	Oral VACV	3
	Local therapy	1
Complications	Post-herpetic neuralgia	6
	Motor neuropathy	2

ACV, acyclovir; VACV, valacyclovir

活性化を1年で20%に抑えられ、内臓播種や脳炎などの重症型の発症を認めなかったとの報告がある^{23, 24)}. また長谷川らは、bortezomibとdexamethasone併用療法を行った骨髄腫症例において、ACV予防投与を行った群は、投与無しおよび中断群と比較して有意に帯状疱疹の発症が低かったことを報告している²⁵⁾. ACVの予防投与はVZV感染症発症抑制に有効である可能性が考えられ、今回の発症危険因子を参考に今後リスクが高い症例については、予防内服を検討する必要がある. しかし至適投与量、投与期間については定まっておらず、今後の検討が必要である. また今後悪性リンパ腫治療におけるVZV感染症発症機序を解明する上で、免疫グロブリン値およびT細胞サブセットの測定は重要と考えられる³⁾. 特に経過中免疫グロブリンが低下し、CD4が低下した場合、VZV感染症のリスクが増加する可能性が高く、ACVの予防投与を検討する必要がある.

またPHNの発症予防については、米国の大規模な無作為二重盲検プラセボ対象試験では、VZV弱毒化生ワクチンの接種によりPHNの発生率が66.5%低下した

($P < 0.001$)との報告があり、期待される結果と考えられる²⁶⁾. しかしステロイド剤の使用によりワクチンの予防効果が減弱する報告²¹⁾があり、ステロイド剤併用化学療法ではワクチンの効果が期待出来ない可能性も考えられる.

結 論

悪性リンパ腫初回化学療法後にVZV感染症を合併した症例を後方視的に解析した. 今回の検討では、rituximab併用化学療法でのVZV感染症の明らかな頻度の増加は見られなかった. しかし治療期間が長く、ステロイド剤の投与期間が長い化学療法では、VZV感染症の合併頻度が増加する可能性が考えられた. 今後さらに症例の蓄積により、発症リスクの高い症例を抽出し、ACVの予防内服を行い、予防内服効果についても検討する必要があると考えられた.

引用文献

- 1) 土岐典子, 星野匠臣, 入澤寛之, 佐倉徹, 宮脇修一. 同種造血幹細胞移植後のvaricella zoster virus感染

Table4. Risk factors for VZV infection (Univariate analysis)

Variables	Incidence (%)	P	Variables	Incidence (%)	P
(1) Age			(9) IgG at diagnosis (mg/dl)		
< 60	10/71 (14.1)	0.5493	< 800	12/79 (15.2)	0.5476
≥ 60	13/117 (11.1)		≥ 800	11/108 (10.2)	
(2) Sex			(10) Use of rituximab		
Male	8/106 (7.5)	0.0261	(+)	15/147 (10.2)	0.1078
Female	15/82 (18.3)		(-)	8/41 (19.5)	
(3) Histology			(11) Regimens		
HL	5/16 (31.3)	0.0152	CHOP	1/12 (8.3)	0.0509
NHL	18/172 (10.5)		R-CHOP	13/112 (11.6)	
(4) Histology (HL)			CycLOBEAP-R	2/31 (6.5)	
LR	1/2 (50.0)	0.6198	CycLOBEAP	1/8 (12.5)	
MC	2/4 (50.0)		R-HyperCVAD	0/4 (0.0)	
NS	2/9 (22.2)		ABVD	0/5 (0.0)	
LD	0/1 (0.0)		BEACOPP	5/11 (45.5)	
(5) Histology (NHL)			Others	1/5 (20.0)	
Indolent	4/28 (14.3)	0.4764	(12) Duration of steroids administration (days)		
Aggressive	14/144 (9.7)		0 ~ 30	12/103 (11.7)	< 0.001
(6) Stage			31 ~ 60	5/76 (6.6)	
I, II	5/63 (7.9)	0.2017	61 ~	6/9 (66.7)	
III, IV	18/125 (14.4)		(13) Cumulative dose of steroids(mg)		
(7) Nodal			0 ~ 2,999	10/75 (13.3)	0.7079
Nodal	6/72 (8.3)	0.195	3,000 ~	13/113 (11.5)	
Extranodal	17/116 (6.3)				
(8) Complication					
(+)	8/80 (10.0)	0.1985			
(-)	15/108 (13.9)				

- 症の検討. 臨血 2004;45:1090-4.
- 2) 秋山秀樹, 井上崇, 大越靖, ほか. 造血幹細胞移植後の水痘ウイルス感染症. 臨血 1999;41:20-4.
- 3) 伊藤佳織, 岡本昌隆, 丸山文夫, 半田幸助, 山本幸也, 渡邊正人, 他. Rituximab 併用化学療法における液性免疫能の変化および帯状疱疹 (H. zoster) の発症頻度について. 癌と化学療法 2010;37:99-102.
- 4) Niitsu N, Okamoto M, Tomita N, Aoki S, Tamaru J, Miura I, Hirano M. Multicentre phase II study of the baseline BEACOPP regimen for patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:1908-14.
- 5) Niitsu N, Okamoto M, Aoki S, Okumura H, Yoshino T, Miura I, Hirano M. Multicenter phase II study of the CycLOBEAP (CHOP-like + etoposide and bleomycin) regimen for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *Ann Hematol* 2006;85:374-80.
- 6) Niitsu N, Kohri M, Hagiwara Y, Tanae K, Takahashi N, Bessho M, Okamoto M. Multicentre phase II study of CycLOBEAP plus rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2010 Mar 17. [Epub ahead of print]
- 7) Toyama N, Shiraki K; Society of the Miyazaki Prefecture Dermatologists. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol* 2009;81:2053-8.
- 8) Goffinet DR, Glatstein EJ, Merigan TC. Herpes Zoster-Varicella infections and lymphoma. *Ann Intern Med* 1972;76:235-40.
- 9) Askoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Dede DS, Dizdar O, Altundag K, et al. Rituximab related viral infection in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1307-12.
- 10) Bermudez A, Marco F, Conde E, Mazo E, Recio M, Zubizarreta A. Fatal visceral varicella-zoster infection following rituximab and chemotherapy treatment in a patient with follicular lymphoma. *Haematologica* 2000;85:894-5.
- 11) 石川博康, 玉井克人, 見坊公子, 角田孝彦, 澤村大輔, 梅木薫, 他. 多施設合同による帯状疱疹の年間統計解析の試み (2000 年 4 月 ~ 2001 年 3 月). 日皮会誌 2003;113:1229-39.
- 12) 田村和夫. Dose intensity の重要性 乳癌アジュバン療法から学ぶ. 臨血 2009;50:276-81.
- 13) Hyvern H, Roger PM, Pereira C, Saint-Paul MC, Vandenbos F, Bernardin G. Fatal varicella hepatitis in an asthmatic adult after short-term corticosteroid treatment. *Eur J Intern Med* 2005;16:361-2.
- 14) Hill G, Chauvenet AR, Lovato J, McLean TW. Recent steroid therapy increases severity of varicella infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics*. 2005;116:e525-9.
- 15) Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-63.
- 16) Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimemo G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2008;27:805-11.
- 17) Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W, et al. Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:4548-54.
- 18) Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoglu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009;50:357-65.
- 19) Koo YX, Tan DS, Tan IB, Tao M, Chow WC, Lim ST. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer* 2010;116:115-21.
- 20) Cabanillas F, Liboy I, Pavia O, Rivera E. High incidence of non-neutropenic infection induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol* 2006;17:1424-27.
- 21) Oxaman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
- 22) 切詰和孝, 今滝修, 新谷高理, 藤原新太郎, 脇房子, 大上幸子, 他. ボルテゾミブ投与によって再増悪した帯状疱疹後神経痛. 臨血 2008;49:331-4.
- 23) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M, et al. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:689-92.
- 24) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic stem cell transplantation.

Am J Hematol 2008;83:472-6.

- 25) 長谷川佳美, 川原史子, 長井春樹, 廣瀬貴之, 今井洋介, 石黒卓朗, 他. ボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法時の帯状疱疹発症とアシクロビル予防投与の有用性. 臨血 2009;50:488-94.

- 26) Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF,

Izurieta HS, DeStephano F, et al. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics, 2003;112:e98-e103.